

循環系の基礎と臨床(6)動脈硬化 病因と慢性腎臓病の関与

著者名	小川 哲也
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	87
号	6
ページ	151-159
発行年	2017-12-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031837
doi: 10.24488/jtwmu.87.6_151(https://doi.org/10.24488/jtwmu.87.6_151)	

循環系の基礎と臨床

(6) 動脈硬化—病因と慢性腎臓病の関与

東京女子医科大学東医療センター内科

オガワ テツヤ
小川 哲也

(受理 平成 29 年 11 月 7 日)

Circulatory System: Basic and Clinical Research

(6) Arteriosclerosis: Pathogenesis and Involvement in Chronic Kidney Disease

Tetsuya OGAWA

Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Arteriosclerosis is usually classified into atherosclerosis and arteriosclerosis. Nephrosclerosis and renal artery stenosis are important regarding arteriosclerosis in the kidney. Nephrosclerosis advances because of hypertension and aging. Glomerulosclerosis includes two types of abnormalities that are complete opposites, namely ischemia-related sclerosing lesions and sclerosing lesions with glomerular hypertension. Furthermore, it is therapeutically important to decide which of these is the primary pathological condition. Moreover, 90 % of renal artery stenosis cases are atherosclerotic. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system by hypoperfusion of the stenotic kidneys causes renal contraction and renal fibrosis in the long term. Renal artery stenosis worsens the prognosis because of the occurrence of cardiovascular events.

Arteriosclerosis in chronic kidney disease (CKD) is a promoting/aggravating factor of CKD itself. The progression of arterial wall sclerosis of the aorta is a characteristic finding of CKD. For diagnosing arteriosclerosis, it is common to perform carotid ultrasonography, imaging diagnostic modalities such as computed tomography/magnetic resonance imaging, structure evaluation of the vessels, and vascular function testing of the cardio-ankle vascular index, pulse-wave velocity, and ankle-brachial index. Recently, the relationship between intestinal bacteria and arteriosclerosis has garnered attention. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in blood has been reported to promote arteriosclerosis, and TMAO is produced by the metabolism of trimethylamine in the liver, which is a degradation product of dietary choline by intestinal bacteria.

Key Words: atherosclerosis, arteriosclerosis, nephrosclerosis, renal artery stenosis, intestinal bacteria

はじめに

動脈硬化は発症部位からアテローム性（粥状）動脈硬化症（atherosclerosis）、メンケベルグ型中膜硬化症（Moncheberg's medial sclerosis）、細小動脈硬化症（arteriolosclerosis）に分類される¹⁾。これらは、相

互に関連しながら動脈硬化病変を形成している。ただし、メンケベルグ型中膜硬化症は筋型動脈に出現する頻度が少なく石灰化沈着として捉えられることが多いためメンケベルグ型中膜石灰化と表現されることもある。通常、動脈硬化はアテローム型動脈硬

✉：小川哲也 〒116-8567 東京都荒川区西尾久 2-1-10 東京女子医科大学東医療センター内科

E-mail: ogawa.tetsuya@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.6_151

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

化と細動脈硬化症に分けられている²⁾が、慢性腎臓病、特に透析患者ではメンケブルグ型中膜石灰化を来することが多い³⁾。本稿では、腎血管および腎疾患を中心とした動脈硬化の病理、動脈硬化の臨床像および診断、動脈硬化の関連因子のトピックスについて概説する。

動脈硬化の病理

1. 正常な動脈構造と機能

一般に動脈は内膜、中膜、外膜の3層構造を有しており、それぞれ層と層の間には内弾性板と外弾性板が存在する。内膜は1層の内皮細胞と内皮細胞の基底膜で構成されている。中膜には多数の弾性線維や平滑筋が含まれ、外膜は線維組織で構成されている。3層の構造の特徴および血管のサイズから弾性動脈、筋型動脈、小動脈および細動脈に分類される。弾性動脈は弾性線維が豊富で弾力性に富み、大動脈、肺動脈など心臓に近く心臓のポンプ作用の補助的なポンプ作用を果たす。筋型動脈、小動脈および細動脈では中膜の平滑筋が発達しており、この平滑筋が拡張と収縮をすることにより血流を調整する⁴⁾。冠動脈および腎動脈は筋型動脈に分類される。小動脈と細動脈は抵抗血管と呼ばれ臓器の血圧を減少させると同時に全身血圧にも影響を与える。小動脈は平滑筋層が最大8層程度だが、細動脈は1~2層とされている。腎内動脈では、葉間動脈が筋型動脈、細い小葉間動脈と輸入細動脈は細動脈に相当する⁵⁾。

2. 細小動脈硬化症 (arteriolosclerosis)

組織像は、①hyaline arteriolosclerosis/arteriolar hyalinosis (硝子化)、②intimal thickening、③hyperplastic arteriolosclerosis、④急性で重症な障害時 (accelerated hypertension) に出現する組織像、に分類される¹⁾。

①Hyaline arteriolosclerosis/arteriolar hyalinosis (硝子化)

PAS 染色強陽性、HE 染色で好酸性均一な物質で内皮下から中膜にかけて存在し、免疫蛍光法で C3, C1q, IgM が病変に沈着することがある (Fig. 1-a)。硝子化は内皮細胞障害により内皮の透過性が高まり、その結果内皮下の貯留した血清の浸出物と思われる⁵⁾。糖尿病、高血圧⁶⁾、加齢⁷⁾、肥満、高尿酸血症⁸⁾などで出現する。

②Intimal thickening

平滑筋の増殖、線維化、内弾性板 (弾性線維束) の重複による病変である (Fig. 1-b)。内弾性板の重複は

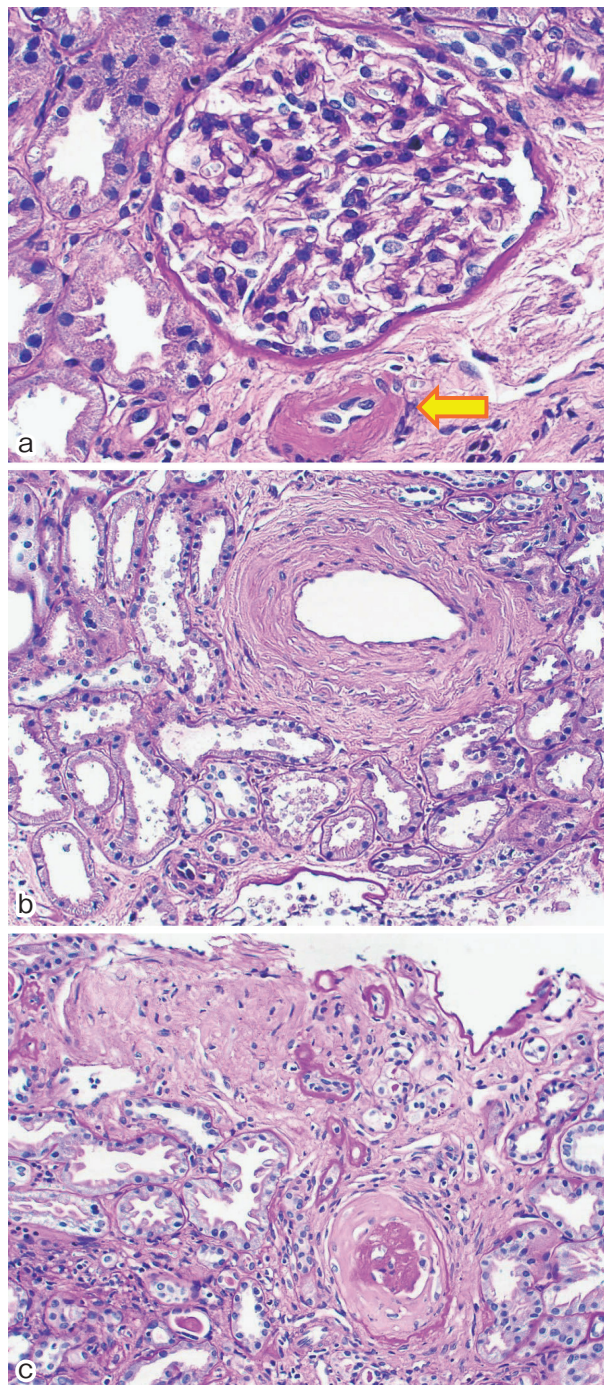


Fig. 1 Histological features of benign nephrosclerosis
a) Arteriolar hyaline change in benign nephrosclerosis (arrow, PAS staining, original magnification, ×400)
b) Intimal thickening of the interlobular arteries in benign nephrosclerosis (PAS staining, original magnification, ×400)
c) Global glomerular sclerosis in benign nephrosclerosis (PAS staining, original magnification, ×400)

長期間の高血圧状態を反映している⁹⁾。

③Hyperplastic arteriolosclerosis

平滑筋とその周辺の基底膜様物質が層状に増殖す

ることにより内腔が狭窄する病変であり, onion skin lesion と呼ばれている⁵⁾。

④急性で重症な障害時 (accelerated hypertension) に出現する組織像

内膜の粘液腫状の変化(滲出性変化), 内皮下浮腫, 内皮細胞の脱落や腫大, 壊死, フィブリノイドや破碎赤血球の出現, 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) などが観察される⁵⁾。

3. アテローム型動脈硬化

粥状硬化とは主として動脈の内膜に限局性に起こる変化で, 脂質, 産生ムコ多糖類, 血液とそれに由来する物質, 線維性結合織の増殖と石灰沈着などの種々の組み合わせからなる病変で, 中膜の変化を伴う。内皮細胞に機能障害や傷害がもたらされると, 接着分子の発現, 白血球の遊走・接着, 内皮細胞層の透過性亢進が起こり, 単球由来のマクロファージやTリンパ球などの炎症細胞の浸潤が増加する¹⁰⁾。血漿成分には平滑筋細胞遊走および増殖因子が含まれており平滑筋細胞の遊走および増殖をもたらし, 内膜の細胞線維性肥厚巣が形成される。

腎疾患と動脈硬化

1. 腎硬化症

腎硬化症は, 糖尿病性腎症, 慢性糸球体腎炎に次ぐ3番めに多い新規透析導入の原疾患であり, 高血圧や高齢化により進展し経年的に増加傾向であるため腎疾患において重要な疾患である。弓状動脈および小葉間動脈を含む小動脈や輸入細動脈の血管構築の変化により起こる。圧負荷, 容量負荷による血圧上昇による内皮細胞障害によって弾性線維, 膠原線維, 筋線維芽細胞の増加, 増殖を来し小動脈の内膜肥厚をもたらす。また輸入細動脈では内皮の透過性が亢進し血漿成分が内皮下に浸み込み硝子化をもたらす。内膜肥厚により内腔が狭小化すると末梢では間質の線維化とともに炎症性単核球細胞の浸潤, 尿細管の萎縮を認め糸球体硬化に進展する。よって高血圧性腎硬化症に特徴的な病理所見は, 全節性硬化, 細動脈硝子化, 小葉間動脈, 弓状動脈の血管内膜肥厚, 間質線維化・尿細管萎縮と考えられる¹¹⁾ (Fig. 1 a-c)。

腎内小細動脈硬化症は最終的には自身の灌流する糸球体の硬化病変を引き起こすが, 糸球体硬化症病変には虚血に関連した硬化病変と糸球体高血圧に関連した硬化病変の全く逆の2種類の糸球体血行動態異常が存在することが示唆されている¹²⁾。輸入細動脈にみられる硝子化病変が高度で内腔の狭小化を伴

う場合には虚血性障害, 硝子化病変が軽度である場合には輸入細動脈の収縮障害や輸出細動脈の過剰収縮による糸球体高血圧をもたらしている可能性が報告されている (Fig. 2)¹³⁾。この2種類の病態が, 1個の腎臓に同時に存在しており病態によって分布の割合が異なっている。糸球体高血圧主体の病態においては厳格な降圧と renin-angiotensin : RA 系阻害薬使用による輸出細動脈の拡張による糸球体内圧の低下が重要であるが, 虚血主体の病態においては過度な降圧や RA 系阻害薬の使用は腎障害の進展を促進させるおそれがあると考えられる。臨床において, 糸球体高血圧主体であるか虚血が主体であるかを見極めることが治療上, 非常に重要となる。蛋白尿の有無が鑑別に有用である可能性が考えられる。すなわち, 蛋白尿陰性の病態では, 虚血の病態が主体であると考え必要がある。特に高齢者では, 高度腎内小細動脈病変を有する高齢者が少なくないため, 蛋白尿陰性で血圧コントロールが良好にもかかわらず腎機能が悪化する症例では, 虚血の病態を念頭において降圧目標の上方への設定, RA 系阻害薬の減量中止, カルシウム (Ca) 拮抗薬への変更などを考慮する必要がある¹³⁾。

腎硬化症には, 拡張期血圧が 120~130 mmHg 以上が持続し, 腎機能障害の急速な進行および未治療な状態が持続すると心不全, 高血圧脳症, 脳出血まで発展する予後不良な病態があり, これを加速型-悪性高血圧とし, 上記の病態を良性腎硬化症として区別している¹⁴⁾。

悪性高血圧の病態の機序としては, 急激な血圧上昇により輸入細動脈が障害され自動調整機序が破綻することで高い圧が糸球体に直接伝播することで糸球体障害を来す。糸球体高血圧により管腔内にヒアリン様物質の充満を伴い糸球体硬化をもたらす。一方で, 輸入細動脈は内皮障害に伴い内皮下の浮腫や増殖性内膜炎, フィブリノイド壊死がみられ, 時間の経過と共に同心円状の線維性内膜増殖 (onion-skin lesion) を伴う。また, 内皮障害に起因すると思われる TMA を合併すると内腔狭窄を助長して灌流糸球体の虚血性障害と尿細管間質の虚血性障害をもたらす。治療としては, 著明な血圧上昇の病態に RA 系の亢進の関与が示唆されており, RA 系阻害薬の治療効果が期待される。悪性高血圧は, すでに高血圧罹患期間が長く細動脈のリモデリングが進行している症例が多いため, 急速な降圧による臓器虚血を予防するため降圧目標は拡張期血圧 100~110

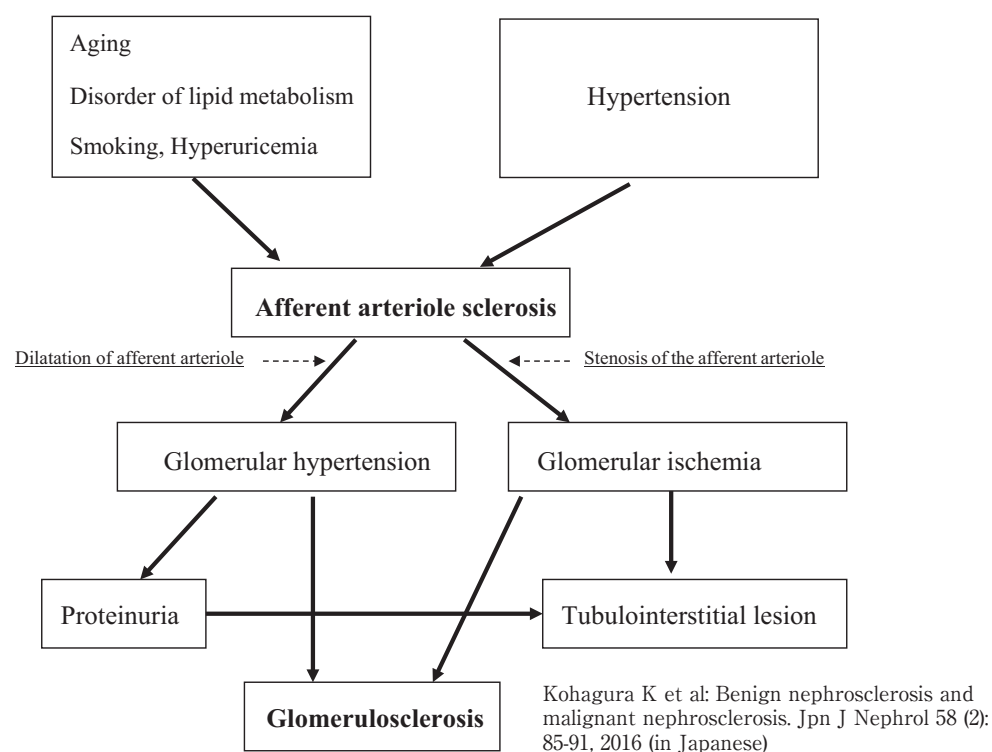


Fig. 2 Mechanism of glomerulosclerosis related to hypertension, including two types of abnormalities

Glomerulosclerosis includes two types of abnormalities that are complete opposites, namely sclerosing lesions with glomerular hypertension and ischemia-related sclerosing lesions. Furthermore, the distribution in a single kidney varies depending on the pathological condition. (Adapted from reference 13)

mmHgにとどめることが推奨されている¹³⁾。

2. 腎動脈狭窄症

腎動脈狭窄症は、腎動脈内腔の狭窄を認める病態であり、その原因として90%が動脈硬化性(粥状硬化性 atherosclerotic)であり¹⁵⁾大動脈壁に生じたプラークが腎動脈に進展して狭窄することが多く腎動脈本幹の中樞側に頻発する。その他の原因として線維筋性異形成(fibromuscular dysplasia : FMD)、大動脈解離、大動脈炎症候群、血栓塞栓症などがある。腎動脈狭窄は狭窄側の腎の低灌流をもたらし、その結果としてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS)の賦活化により、長期的には腎萎縮および腎線維化をもたらし¹⁶⁾。腎動脈狭窄によって生じる高血圧症が腎血管性高血圧症であるが、血圧が高くなくても慢性の腎虚血により虚血性腎症をもたらし、無症候性であっても心血管イベントの発生により予後を悪化させる。腎動脈狭窄症が潜在的に存在している場合に突然の原因不明の肺水腫・うっ血性心不全、原因不明の腎機能低下、冠動脈多枝病変、難治

性不安定狭心症を来すことがあり、これらの病態では腎動脈狭窄の存在を積極的に疑う必要がある¹⁵⁾。診断は腎動脈のドップラー法の臨床的有用性が高く、最大収縮期血流速度 (peak systolic velocity) が180~200 cm/sec以上で、かつ腎動脈-大動脈血流速度比 (renal-aortic ratio) が3.5以上である場合に有意な腎動脈狭窄と診断する¹⁷⁾。治療は、腎血管性高血圧を有する場合には降圧療法が有効である。ただし、両側腎動脈狭窄の場合にはRAAS阻害薬は腎機能悪化を来す場合がある。腎動脈狭窄に対する血行再建法としては腎動脈ステントが第一選択となる。特に腎動脈狭窄による神経液性因子の変化で生じるcardiac disturbance syndromeと呼ばれている心不全・肺水腫例が積極的適応である¹⁸⁾。

3. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) と動脈硬化

CKDにおける動脈硬化には、粥状硬化、腎不全に比較的特徴的といわれた中膜硬化、高血圧性動脈硬化指標としての細動脈硬化があげられる。動脈硬化は、それ自体がCKDの進展・増悪因子となってい

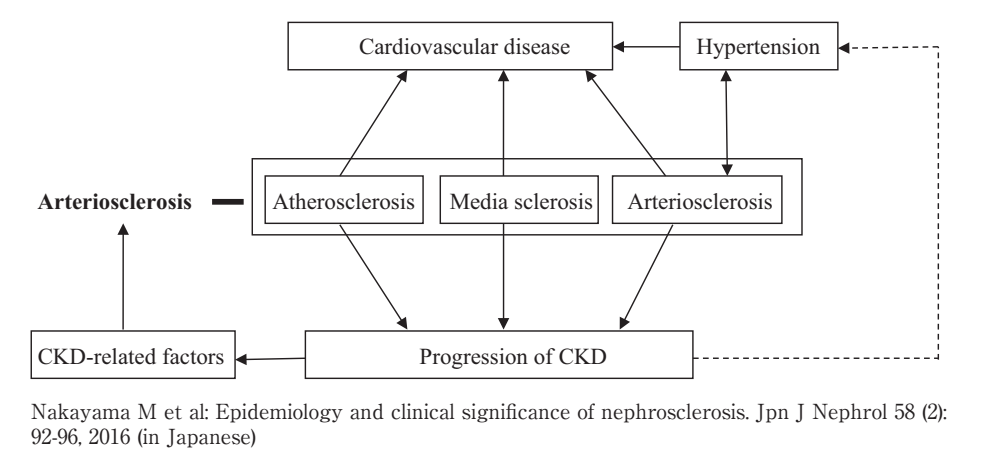


Fig. 3 Arteriosclerosis and chronic kidney disease
Arteriosclerosis in chronic kidney disease (CKD) is a promoting/aggravating factor of CKD itself, and CKD-related factors also promote arteriosclerosis. Arteriosclerosis causes cardiovascular diseases and progression of CKD. (Adapted from reference 19)

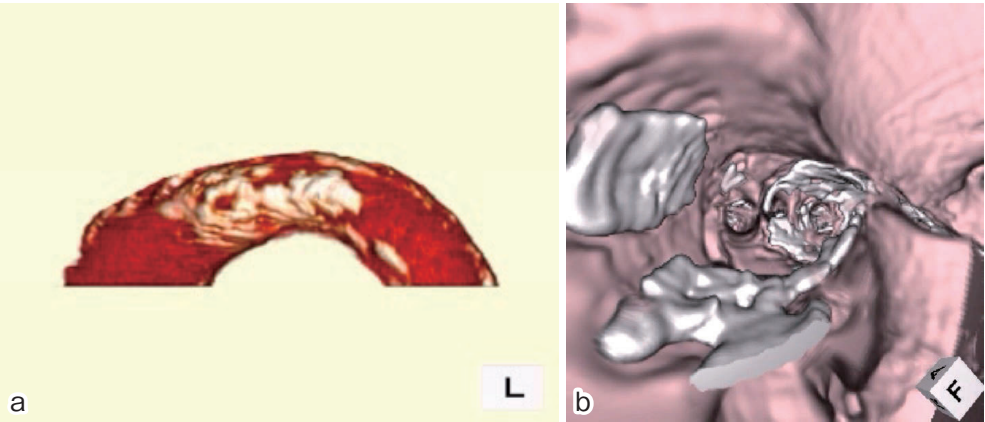


Fig. 4
a) Aortic arch calcification by three-dimensional (3-D) analysis of computed tomography in a hemodialysis patient.
b) Calcification of the inner surface of the aortic arch as shown in the 3-D computed tomography analysis in a hemodialysis patient.

ることから、CKD と動脈硬化は相互に増悪因子となり病態の悪循環を形成している (Fig. 3)¹⁹⁾。末期腎不全症例では透析導入時に冠動脈病変が高頻度に存在するという報告からも CKD は粥状動脈の促進因子となっている可能性が高いと考えられる。特に、CKD 患者では、動脈硬化危険因子として古典的な危険因子だけでなく、CKD に関連した危険因子の存在により動脈硬化が進展していると考えられる¹⁹⁾。しかし、新規透析患者の基礎疾患として粥状動脈硬化の腎疾患は少なく必ずしも粥状硬化を CKD の動脈硬化の普遍的な基本病態と捉えることはできない²⁰⁾。

大動脈の動脈壁硬化の進行は CKD の特徴的な所見とされ、さらに、動脈硬化の進行に伴い末梢動脈

疾患 (peripheral arterial disease : PAD) も CKD で頻度が高い。また、血管中膜の石灰化は CKD 患者の血管硬度上昇の重要な要因となっている²¹⁾。CKD stage5D の末期腎不全患者において、血管石灰化が顕著である²²⁾ (Fig. 4)。血管石灰化の病理学的特徴は、動脈内膜の粥状硬化巣に起こる石灰化と動脈中膜の平滑筋層に起こるメンケブルグ型石灰化の 2 種類がある²³⁾。血管石灰化には Table 1 に示すような因子が関連しているが、特に Ca とリン (P) 代謝の異常が重要である²⁴⁾。メンケブルグ型石灰化では、Ca・P 代謝異常により平滑筋細胞が骨芽細胞様に変化することが関係していると報告されている²⁵⁾。高 P 血症は、ナトリウム依存性リン酸トランスポーターである Pit-1 を介して直接的に血管障害を引き

起こしている可能性があるが、過剰な Ca と P 負荷が血管石灰化にとって最も重要な因子である²⁶⁾。血中ビタミン D 値は早期の CKD ですでに低下を認めており、25 ヒドロキシビタミン D (25 (OH) D) 低値は死亡率を高めている²⁷⁾。一方、25 (OH) D は RAAS を抑制し動物モデルでの血管石灰化を抑制することが報告されている²⁸⁾。fibroblast growth factor (FGF)-23 は骨芽細胞で産生される因子であり P およびビタミン D の調整を行っているが、この調整

は、FGF-23 と FGF 受容体および老化遺伝子である Klotho と結合することにより作用が発揮される。CKD では FGF-23 は高値、Klotho は低値を示しており、動物実験および臨床研究では FGF-23 および klotho の異常が血管石灰化に密接に関与していると報告されている²⁹⁾。近年、冠動脈や大動脈の血管石灰化が、CKD 患者の発症・進展に寄与していることが報告されている³⁰⁾。血管石灰化は、動脈の弾力性を低下させ、後負荷の増大による左室肥大を惹起し³¹⁾、さらに左室拡張能の低下にも寄与する³²⁾ため心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の発症に関与すると考えられている。さらに、大動脈弓部の血管石灰化が総死亡および心血管死亡の予後予測因子であり³³⁾、さらに大動脈弓部血管石灰化の程度が強いほど心血管イベントが多い³⁴⁾ (Fig. 5)。

動脈硬化の診断

動脈硬化の診断として頸動脈エコー検査、computed tomography (CT)・magnetic resonance imaging (MRI) などの画像診断、血管機能検査が非侵襲的な検査として用いられてきている。

頸動脈エコー法は、早期動脈硬化の指標として有用であり心疾患のサロゲートマーカーとして脳梗塞・心筋梗塞のハイリスク群の層別化に広く用いられている³⁵⁾。また、頸動脈肥厚度 (intima media thickness : IMT) をサロゲートマーカーとして用いて、酸化ストレス、慢性炎症反応、プラークの破綻と血

Table 1 Risk factors of vascular calcification

Clinical	Age
	Duration of dialysis
	Kidney function/uremia
	Diabetes
	Known coronary artery disease
	Abnormal bone
Biochemical	Hyperphosphatemia
	Hypertension
	High parathyroid hormone
	Low fetuin A
	Increased aldosterone
	Oxidative stress
	Low pyrophosphate
	Decreased matrix Gla protein
	Decreased bone morphogenic protein 7
Medications	Calcium-containing phosphate bindings
	High-dose vitamin D
	Coumadin (decreased active MGP)

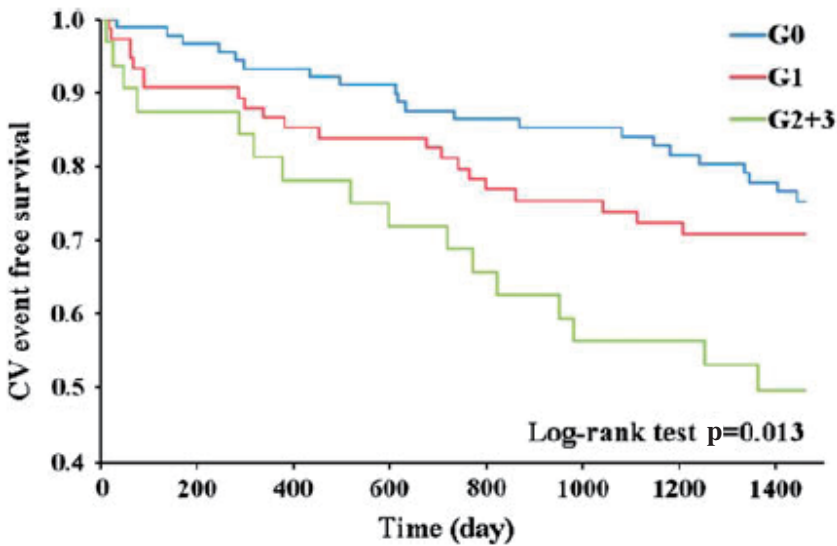


Fig. 5 The Kaplan-Meier event-free survival analysis of cardiovascular events according to aortic arch calcification (AoAC) grade in the hemodialysis patients
The Kaplan-Meier analysis revealed that the incidence of cardiovascular events was significantly higher in the patients with higher AoAC grade (grades 2 and 3) than in those with grade 0 or 1.

栓形成の病態に遺伝的な素因が深く関与することが報告されている³⁶⁾。さらに心血管イベントとの関連についても IMT がハイリスク群の層別化に有用であり、我々も、維持透析患者においても IMT 高値群において脳血管障害が有意に高いことを報告した³⁷⁾。

動脈硬化症を動脈瘤や閉塞性動脈硬化症などの動脈の拡張と閉塞をきたす病態として認識することも可能であり、その診断には CT や MRI が広く用いられている。大動脈瘤は大動脈壁が脆弱化し、正常径の 1.5 倍以上に拡張した状態であり胸部大動脈瘤は 4.5 cm 以上、腹部大動脈瘤は 3 cm 以上と定義される³⁸⁾。動脈硬化では紡錘状の真性瘤が多いが、嚢状瘤では急速に増大する危険があり注意が必要である。胸部大動脈瘤は、先天性心疾患、結合組織異常および弁疾患の割合が多い上行大動脈瘤と、動脈硬化の割合が多い弓部および胸腹部大動脈瘤とがある。腹部大動脈瘤は、大半が腎動脈分岐部以下に発生し、動脈硬化に伴う腸骨動脈末梢の動脈硬化による血液の反射波（反跳波）も影響している。閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans：ASO）の画像診断として超音波検査は狭窄部の性状や壁の石灰化の程度を簡便に観察可能である。MDCT（multi detector-row CT）は大動脈から下肢動脈まで短時間に詳細な壁性状の評価が可能である。MR angiography（MRA）は造影 MRA と非造影 MRA があるが、腎障害がある場合には MRI の造影剤であるガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis）の発生が報告されている。非造影 MRA として time-of-flight 法と新たな fresh blood imaging（FBI）法が血流評価として用いられている³⁹⁾。

動脈硬化症の診断には血管の構造評価と共に、画像診断による血管機能検査が用いられており、心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index：CAVI）、脈波伝搬速度（pulse wave velocity：PWV）、足関節上腕血圧比（ankle-brachial pressure index：ABI）が繁用されている。

CAVI は、血圧に依存しない動脈の硬さ（arterial stiffness）を測定する指数であり高血圧、糖尿病、脂質異常、メタボリックシンドローム、肥満患者、喫煙、腎不全で上昇している⁴⁰⁾。PWV は、血液が左室から大動脈に押し出された際に発生する波動が血管壁を伝わる速度を示し、心血管事故の予測因子の動脈硬化指数として用いられることが多い⁴¹⁾。動脈

硬化の進展に伴い下肢の動脈の閉塞性病変を生じるが、この末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）の診断に ABI が用いられる。ABI は足関節血圧と比較的動脈硬化の起こりにくい上腕動脈の血圧の比で表し、1.0～1.4 は正常値、0.9～0.99 は境界領域、0.9 以下で有意な閉塞性病変の存在を疑う。1.4 以上は、下肢動脈の石灰化が強く偽の上昇と判断される。

動脈硬化と腸内細菌

近年、腸内細菌が注目されているが動脈硬化との関連においても注目されている。卵・牛肉・チーズ・エビなどに含まれるホスファチジルコリン（phosphatidylcholine：PC）が消化管で代謝されコリン（choline）となり、さらに腸内細菌で代謝されてトリメチルアミン（trimethylamin：TMA）となる。TMA は肝臓で代謝されてトリメチルアミン N オキシド（trimethylamine N-oxide：TMAO）となるが、この TMAO の血中濃度が高いほど心血管イベントの発生が高いことが臨床研究で示された⁴²⁾。さらに、動物実験においても動脈硬化モデルマウスであるアポリポ蛋白 E 遺伝子欠損マウス（apoE-KO マウス）への PC 投与で、普通食投与より TMAO の血中濃度が上昇し動脈硬化が悪化するが、抗生物質で腸内細菌を除去すると PC 投与での血中 TMAO の増加は抑制され動脈硬化の悪化を抑制することが示されている。TMAO の動脈硬化促進の作用機序として、マクロファージの泡沫化の増加、コレステロールの逆転送系の抑制、血小板機能の亢進が関与していることが示されている⁴³⁾⁴⁴⁾。泡沫化マクロファージが集積すると、細胞外脂質の集積と相まって次第にアテローム（粥腫）が形成される。現在のところ *Pseudomonas* や *Candida* が TMA 産生に関わることが明らかになっているが⁴⁵⁾、腸内細菌層のうちどの菌種が主として TMA 産生に働いているのか不明である。

謝 辞

病理写真の選定に関してご指導頂きました昭和大学医学部顕微解剖学 本田一穂教授に深謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Jannette JC, D'Agati VD, Olson JL et al: Renal disease caused by hypertension. *In* Heptinstall's Pathology of the Kidney 7th ed, pp849-896, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2014)

- 2) 細動脈硝子化.「糖尿病性腎症と高血圧腎硬化症の病理診断への手引き」(和田隆志, 湯澤由紀夫監), pp54-60, 東京医学社, 東京 (2015)
- 3) **London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al:** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 1731-1740, 2003
- 4) **Schiffrin EL:** Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension* **59**: 367-374, 2012
- 5) **上杉憲子:** 動脈硬化の原理. *日腎会誌* **58**(2): 97-103, 2016
- 6) **Ninomiya T, Kubo M, Doi Y et al:** Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama study. *J Am Soc Nephrol* **18**: 2135-2142, 2007
- 7) **Rule AD, Amer H, Cornell LD et al:** The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* **152**: 561-567, 2010
- 8) **Kohagura K, Kochi M, Miyagi T et al:** An association between uric acid levels and renal arteriolopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res* **36**: 43-49, 2013
- 9) **Kubo M, Kiyohara Y, Kato I et al:** Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. *Kidney Int* **63**: 1508-1515, 2003
- 10) 稲葉真由美, 杉岡憲一, 上田真貴子: 動脈硬化症: 診断と治療の進歩 II. 促進因子 病因と病態 2. 病理面から: 冠動脈を中心に. *日内会誌* **102**: 297-304, 2013
- 11) **古市賢吾, 和田隆志:** 腎硬化症の定義, 臨床と病理. *日腎会誌* **58** (2): 80-84, 2016
- 12) **Hill GS, Heudes D, Jacquot C et al:** Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* **69**: 823-831, 2006
- 13) **古波蔵健太郎, 大屋祐輔:** 良性腎硬化症と悪性腎硬化症. *日腎会誌* **58** (2): 85-91, 2016
- 14) 特殊条件下高血圧.「高血圧治療ガイドライン 2014」(日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会編), pp108-114, ライフサイエンス出版, 東京 (2014)
- 15) **Safian RD, Textor SC:** Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* **344** (6): 431-442, 2001
- 16) **Caps MT, Zierler RE, Polissar NL et al:** Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* **53**: 735-742, 1998
- 17) **Olin JW, Piedmonte MR, Young JR et al:** The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* **122**: 833-838, 1995
- 18) **Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al:** ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* **47**: 1239-1312, 2006
- 19) **中山昌明, 田中健一, 旭 浩一:** CKD における動脈硬化とその危険因子. *日腎会誌* **58** (2): 92-96, 2016
- 20) **Drüeke TB, Massy ZA:** Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* **6**: 723-735, 2010
- 21) **Briet M, Boutouyrie P, Laurent S et al:** Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* **82**: 388-400, 2012
- 22) **Goodman WG, London G, Amann K et al:** Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **43**: 572-579, 2004
- 23) **London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al:** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 1731-1740, 2003
- 24) **Jono S, McKee MD, Murry CE et al:** Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* **87**: E10-E17, 2000
- 25) **Moe SM, Chen NX:** Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* **95**: 560-567, 2004
- 26) **Nitta K:** Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* **15** (6): 513-521, 2011
- 27) **Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S et al:** Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**: 1128-1135, 2009
- 28) **Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al:** Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* **19**: 1509-1519, 2008
- 29) **Lanske B, Razzaque MS:** Mineral metabolism and aging: the fibroblast growth factor 23 enigma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **16**: 311-318, 2007
- 30) **Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N et al:** Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* **17** (12 Suppl 3): S267-S273, 2006
- 31) **Guérin AP, London GM, Marchais SJ et al:** Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1014-1021, 2000
- 32) **Fujiu A, Ogawa T, Matsuda N et al:** Aortic arch calcification and arterial stiffness are independent factors for diastolic left ventricular dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Circ J* **72**: 1768-1772, 2008
- 33) **Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al:** Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* **42**: 187-194, 2010
- 34) **Inoue T, Ogawa T, Ishida H et al:** Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels* **27** (2): 135-142, 2012
- 35) **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al:** Carotid-artery intima and media thickness as risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* **340**: 14-22, 1999
- 36) **Katakami N, Saito M, Kaneto H et al:** Combined effect of oxidative stress-related gene polymor-

phisms on the progression of carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes. *Atherosclerosis* **207** (1): 29–31, 2009

37) **Sato M, Ogawa T, Sugimoto H et al:** Relation of carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction to cardiovascular events and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Intern Med* **51** (16): 2111–2117, 2012

38) **高本眞一, 石丸 新, 上田裕一ほか:** 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005 年度合同研究班報告) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006 年改訂版). *Circ J* **70** (suppl IV): 1569–1646, 2006

39) **岡田宗正, 松永尚文:** 動脈硬化症: 診断と治療の進歩 トピックス III. 診断の進歩 3. CT (三次元再構成画像), MRI. *日内会誌* **102**: 325–334, 2013

40) **Shirai K, Hiruta N, Song M et al:** Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb* **18** (11): 924–938, 2011

41) **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C:** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **55** (13): 1318–1327, 2010

42) **Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al:** Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* **472**: 57–63, 2011

43) **Tang WH, Wang Z, Levison BS et al:** Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* **368**: 1575–1584, 2013

44) **Zhu W, Gregory JC, Org E et al:** Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* **165**: 111–124, 2016

45) **Liffourrena AS, Salvano MA, Lucchesi GI:** *Pseudomonas putida* A ATCC 12633 oxidizes trimethylamine aerobically via two different pathways. *Arch Microbiol* **192** (6): 471–476, 2010

循環系の基礎と臨床—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
澤田達男	病理学 (第一)	1. 脳の微小循環	87 (1・2)
槍澤大樹	輸血・細胞プロセシング科	2. 血管新生	87 (1・2)
森本 聡	高血圧・内分泌内科	3. 高血圧	87 (3)
瀧田守親	薬理学	4. 転移	87 (4)
江崎太一	解剖学・発生生物学	5. リンパ管発生	87 (5)
小川哲也	東医療センター内科	6. 動脈硬化 (透析も含めた腎血管)	87 (6)